

## **Abstract**

Il termine epigenetica si riferisce alle modifiche nell'espressione genica che sono ereditabili nonostante non implicino cambiamenti nella sequenza di DNA. Numerosi enzimi, che agiscono principalmente sul DNA e sulle code istoniche, sono responsabili di queste modifiche epigenetiche e la loro attività influenza diversi meccanismi biologici. Le interazioni tra enzimi epigenetici e la cromatina sono molto complesse e, nonostante siano stati compiuti numerosi progressi nella comprensione del ruolo di tali enzimi nei diversi contesti biologici, molto resta ancora da scoprire. È stato ampiamente riportato che specifiche modifiche epigenetiche sono associate con l'insorgenza e lo sviluppo di diverse patologie e per tale motivo gli enzimi epigenetici rappresentano nuovi potenziali target terapeutici. Tuttavia la mancanza di metodi di screening robusti e specifici per valutare l'attività di tali enzimi limita l'identificazione e lo sviluppo di modulatori epigenetici quali potenziali farmaci. In questo scenario, questa tesi ha avuto come obiettivo lo sviluppo di una piattaforma di screening che sia robusta e ampiamente utilizzabile al fine di identificare modulatori selettivi di enzimi epigenetici. Sono state utilizzate diverse tecniche biochimiche e biofisiche per valutare la potenza, selettività, interazione con il target e meccanismo d'azione di diversi modulatori sintetizzati nell'EMCL (Epigenetic Medicinal Chemistry Laboratory).

Come modello, tra tutti gli enzimi epigenetici, l'attenzione è stata focalizzata sull'acetiltransferasi p300, la metiltransferasi SETD8 e i domini Tudor di PHF20. Utilizzando questo approccio di screening multiplo sono stati identificati dei modulatori di tali enzimi epigenetici che possono essere utilizzati come chemical probe per chiarire il ruolo biologico di questi enzimi e il loro coinvolgimento in processi fisiologici e patologici.